

Recenti linee guida per il trattamento delle dislipidemie nella prevenzione delle malattie cardiovascolari*

Andrea Poli

Istituto di Scienze Farmacologiche, Facoltà di Farmacia, Università degli Studi di Milano

ABSTRACT

Recent guidelines for dislipidaemias treatment in the prevention of cardiovascular disease

Three recent documents concerning blood lipids control in the prevention of cardiovascular disease, issued respectively in 1994 by the National Cholesterol Education Program, in 1998 by the International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease, and in 1998 by the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention, are discussed and comparatively evaluated, in order to highlight their similarities and operational divergencies. Substantial agreement is observed among the different recommendations, particularly in relation to the suggested approach of a global evaluation of single individual's risk as a basis for the adoption of a possible pharmacological treatment of lipidaemia.

RIASSUNTO

Vengono discussi e valutati comparativamente, ai fini di rimarcarne le similitudini e le eventuali discrepanze negli approcci operativi suggeriti, tre documenti relativi al controllo dei lipidi del sangue per la prevenzione delle malattie cardiovascolari, pubblicati rispettivamente nel 1994 dal National Cholesterol Education Program, nel 1998 dalla International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease, e nel 1998 dalla Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. Si osserva un sostanziale accordo tra le diverse raccomandazioni, particolarmente per quanto concerne l'approccio di un valutazione globale del rischio di ciascun individuo come base per l'eventuale trattamento farmacologico della lipidemia.

INTRODUZIONE

Un ampio numero di studi controllati contro placebo ha dimostrato in modo inequivocabile il ruolo del controllo della colesterolemia, ottenuto mediante interventi di varia natura, nella riduzione del rischio coronarico. L'efficacia di tali interventi di controllo è infatti dimostrata sia in prevenzione primaria (e quindi in soggetti senza segni clinici di malattia coronarica) (1-4) sia in prevenzione secondaria (e cioè in soggetti già coronaropatici) (5-7); a ciò consegue, da un lato l'esigenza etica di offrire un trattamento ipocolesterolemizzante al più ampio numero possibile di soggetti che possono trarne beneficio, e dall'altro il problema pratico di bilanciare l'uso delle risorse impiegate in quest'area della prevenzione cardiovascolare con quelle utilizzate in altri settori della medicina preventiva o curativa.

In questo contesto, i documenti definiti "linee-guida" possono svolgere un ruolo di particolare rilievo.

Se realizzati da esperti autorevoli, e dopo aver tenuto conto sia delle evidenze sperimentali disponibili sia del

contesto economico in cui debbono poi trovare una pratica applicazione, essi possono infatti permettere al clinico di identificare correttamente i soggetti da trattare, di graduare l'intensità dell'intervento stesso, e di adottare nella corretta sequenza temporale gli interventi di efficacia documentata.

Negli ultimi anni almeno tre documenti internazionali hanno affrontato il tema del controllo delle dislipidemie nella prevenzione cardiovascolare. Obiettivo di questa trattazione è di offrirne una valutazione comparativa, che ne sottolinei i numerosi punti di convergenza e ne analizzi le differenze di significato operativo.

Il documento del National Cholesterol Education Program "Adult Treatment Panel II"

Nel 1994 il National Cholesterol Education Program, patrocinato dall'NHLBI, ha diffuso una revisione aggiornata delle proprie linee guida relative al controllo della colesterolemia in differenti condizioni cliniche. La filosofia ge-

*Preparato per conto del Gruppo di Studio SIBioC "Fattori di rischio cardiovascolare"

nerale del documento, denominato "Adult Treatment Panel II" o ATP-II (8), è sintetizzabile nei punti seguenti:

- l'attenzione del clinico è focalizzata sui livelli plasmatici del colesterolo LDL, considerati il principale determinante del rischio cardiovascolare
- l'intervento sul colesterolo LDL è graduato a seconda del profilo di rischio globale del paziente considerato (è in particolare tanto più aggressivo quanto più alto è il rischio globale stesso)
- vengono fissati obiettivi del trattamento (target values) cui il colesterolo LDL deve essere ricondotto, mediante interventi di natura dietetica o farmacologica

Lo schema di guida al trattamento della colesterolemia LDL suggerito dal documento ATP-II è riportato nella tabella 1.

Il documento suggerisce che il valore della colesterolemia LDL sia calcolato mediante la formula di Friedewald, che in genere si ritiene possa essere applicata solamente quando la concentrazione di trigliceridi sia inferiore a 400-500 mg/dl. Non vengono fornite valutazioni sull'opportunità di adottare le tecniche di determinazione diretta del colesterolo LDL stesso, oggi disponibili.

Il documento prevede anche che in presenza di valori della colesterolemia HDL superiori a 60 mg/dl, che rappresentano come è noto un fattore di rischio negativo di malattia coronarica, vada "annullato" uno degli altri eventuali fattori di rischio coronarico presenti nel paziente considerato.

Nel caso la colesterolemia LDL del paziente si situi entro 30 mg/dl dall'obiettivo terapeutico che discende dalla sua situazione di rischio globale (e quindi non raggiunga il valore che implica l'attuazione dell'intervento farmacologico), il documento suggerisce di puntare sulle tecniche non farmacologiche di controllo della colesterolemia (dieta a ridotto tenore lipidico, controllo del peso corporeo, aumento dell'attività fisica), cercando di massimizzare la compliance del paziente a questo approccio.

Qualora una fase intensa di questo tipo non conduca al raggiungimento del target terapeutico fissato, spetterà al medico decidere se adottare o meno un trattamento farmacologico mirato.

Il documento dell'International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease

Nel 1998 è stato pubblicato un documento sulla prevenzione coronarica preparato da un gruppo di esperti

TABELLA 1

Livelli di intervento ed obiettivi terapeutici per il colesterolo LDL in pazienti con vari livelli di rischio coronarico globale secondo il documento ATP-II

Prevenzione	Numero di fattori di rischio	Concentrazione di colesterolo LDL	
		Intervento farmacologico	Obiettivo terapeutico
Primaria	0-1	190 mg/dL	160 mg/dL
Primaria	≥2	160 mg/dL	130 mg/dL
Secondaria	---	130 mg/dL	100 mg/dL

raccolti nella "International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease" (9). Sebbene non sia formalmente un documento di linee guida, il documento stesso rappresenta, anche per il ricco back-ground teorico in esso contenuto, un importante contributo alla gestione clinica della prevenzione coronarica.

La filosofia generale del documento è sintetizzabile nei punti seguenti:

- l'attenzione del clinico è focalizzata sia sui livelli plasmatici del colesterolo LDL, che rimane il principale determinante del rischio, sia su quelli dei trigliceridi
- il rischio globale del paziente considerato è classificato in tre livelli, in base alla presenza di alcuni determinanti qualitativi o quantitativi di rischio o all'uso di un algoritmo ricavato dal follow-up dei pazienti arruolati nello studio PROCAM (Prospective Coronary Munster Study) (10); anche in questo documento, peraltro, il livello del rischio globale influenza la graduazione dell'intervento sul colesterolo LDL, che sarà tanto più energico quanto più il rischio globale è risultato elevato
- sono definiti obiettivi del trattamento (target values), da raggiungere mediante interventi di natura dietetica o farmacologica, sia per il colesterolo LDL sia, seppure tentativamente, per la trigliceridemia

Innovativo, nel documento della International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease, è l'uso di un algoritmo derivato dallo studio PROCAM nella classificazione del rischio globale. Questo algoritmo, disponibile anche su Internet (www.CHD-TaskForce.com) è dotato di una buona efficacia nel separare i soggetti dello studio in quintili con probabilità molto differenti di eventi coronarici nel tempo. I soggetti del V quintile di rischio hanno una probabilità pari a circa il 2-2,5% per anno di incorrere in un evento coronarico (se uomini di età compresa tra 40 e 65 anni); nel IV quintile il rischio scende a circa 0,6-0,7 % per anno, e nel III a 0,3-0,4 % per anno.

La classificazione nel III quintile equivale alla definizione di un "Rischio coronarico lievemente aumentato", quella nel IV quintile a quella di un "Rischio coronarico moderatamente aumentato", quella nel V quintile ad un "Alto rischio coronarico". I criteri clinici cui appoggiarsi nella definizione di questi tre livelli di rischio al di fuori dell'algoritmo PROCAM sono riportati nella tabella 2.

I valori desiderabili della colesterolemia LDL da raggiungere nei soggetti con valore di rischio definito secondo le tabelle precedenti, o mediante l'applicazione dell'algoritmo del PROCAM, sono riportati nella tabella 5. Il valore della trigliceridemia da raggiungere, qualora essa sia au-

TABELLA 2

Criteria clinici per la definizione dei tre livelli di rischio coronarico secondo il documento della Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease

Rischio coronarico	Criteria clinici
Lievemente aumentato	<ul style="list-style-type: none"> • un fattore di rischio in forma non grave, per es.: età > 45 anni, sesso maschile, colesterolo 200-300 mg/dL, e nessun altro fattore di rischio non-lipidico, oppure • rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL tra 4 e 5; oppure • 10 sigarette/die senza altri fattori di rischio.
Moderatamente elevato	<ul style="list-style-type: none"> • un fattore di rischio in forma grave, per es.: colesterolo > 300 mg/L o 20 sigarette/die; oppure • due fattori di rischio in forma non grave, per es.: colesterolo 200-300 mg/dL, colesterolo HDL < 40 mg/dL, sesso maschile, obesità, eccetera; oppure • diabete mellito di tipo 1 o 2, senza complicazioni macrovascolari
Alto	<ul style="list-style-type: none"> • arteriosclerosi clinica o sub-clinica (anche diagnosi strumentale non invasiva); oppure • tre fattori di rischio in forma non grave, per es.: colesterolo 200-300 mg/dL più 10 sigarette/die più ipertensione; oppure • due fattori di rischio in forma grave, per es.: colesterolo > 300 mg/dL più 20 sigarette/die; oppure • iperlipidemia su base genetica

TABELLA 3

Valori desiderabili per il colesterolo LDL (in mmol/L ed in mg/dL), in soggetti con differente rischio coronarico secondo la International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease

Rischio coronarico	Valori desiderabili di colesterolo LDL
Lievemente aumentato	<4,0 mmol/L (<160 mg/dL)
Moderatamente elevato	<3,5 mmol/L (<135 mg/dL)
Alto	<2,6 mmol/L (<100 mg/dL)

mentata, è tentativamente fissato in tutti i casi in 150 Il documento della International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease si caratterizza anche per un'elevata attenzione al controllo dei fattori di rischio concomitanti non lipidici, per la differenziazione, all'interno delle alterazioni della lipidemia, delle varie condizioni patogenetiche che le possono generare (forme genetiche vs forme sporadiche, ad esempio) e per l'attenzione a fattori di rischio emergenti quali l'iperomocisteinemia.

Linee guida per la prevenzione coronarica elaborate congiuntamente dalle Società Europee di Cardiologia (ESC), dell'Aterosclerosi (EAS), dell'Iperensione (ESH) e da altre Società scientifiche

Nel 1998 è stato pubblicato anche un documento relativo alla prevenzione coronarica elaborato congiuntamente dalle società europee dell'aterosclerosi, di cardiologia e dell'ipertensione, con il supporto di altre società scientifiche o di gruppi attivi nella prevenzione coronarica (11).

Il documento si caratterizza per il tentativo di identificare un livello assoluto di rischio coronarico oltre il quale

si considera appropriato il ricorso ad un trattamento farmacologico; tale livello è stabilito in una probabilità pari o superiore al 2% per anno (o al 20% in dieci anni) di incorrere in un evento coronarico fatale o non fatale. Va peraltro sottolineato che l'indicazione al trattamento scatta anche nel caso che il profilo di rischio induca una probabilità di eventi coronarici superiore al 2% annuo *qualora sia proiettato all'età di 60 anni*, in altre parole quando si assuma che il paziente, una volta sessantenne, abbia mantenuto lo stesso livello dei vari fattori di rischio considerati.

Il rischio coronarico è calcolato tenendo conto soprattutto dell'età e del sesso del soggetto, e combinando questi dati con i suoi valori della pressione arteriosa sistolica, della colesterolemia totale e dell'abitudine al fumo (quest'ultima valutata in termini dicotomici, e cioè fumatore/non fumatore), sulla base dell'algoritmo derivato dall'osservazione della coorte di Framingham.

Il rischio stesso è presentato in forma grafica in tabelle separate per individui di sesso maschile e femminile, fumatori e non, nei quali ad una certa decade di età, combinata con uno specifico valore della colesterolemia totale e della pressione arteriosa sistolica, corrisponde un certo rischio coronarico in 10 anni, valutato per categorie

(<5%, 5-10%, 10-20%, 20-40% e > 40%).

Le linee guida elaborate congiuntamente da ESC, EAS ed ESH identificano, per quanto concerne il profilo lipidico, un obiettivo terapeutico unico per tutti i pazienti, definito da valori della colesterolemia totale = 190 mg/dl (5 mmol) e/o della colesterolemia LDL = 115 mg/dl (3 mmol). La trigliceridemia ed il valore del colesterolo HDL non sono considerati obiettivi del trattamento, anche se il rilievo di valori del colesterolo HDL inferiori a 40 mg/dl, o della trigliceridemia superiori a 180 mg/dl debbono essere tenuti in conto come indicatori di un rischio coronarico aumentato.

Il documento attribuisce particolare importanza al ruolo della malattia diabetica nell' aumentare il rischio coronarico, tanto da generare diagrammi di rischio specifici per i pazienti diabetici di ambo i sessi. I pazienti in prevenzione secondaria vengono identificati come il target a maggiore necessità di trattamento, ma viene anche sottolineato come "l'aterogenicità delle lipoproteine non si modifichi dopo un infarto", e come di conseguenza la distinzione tra prevenzione primaria e secondaria, pur utile sul piano operativo, non vada considerata assoluta ed insuperabile.

Ulteriori elementi di riflessione

Tutte le tre linee guida esaminate nella trattazione precedente puntano quindi ad un approccio graduato al controllo della colesterolemia (tanto più aggressivo quanto più elevato è il rischio globale di malattia coronarica), ed identificano, in base al livello di rischio definito, valori obiettivi per la colesterolemia totale o LDL.

Un tale approccio è criticato da alcuni autori sulla base di alcune analisi, peraltro effettuate dopo il termine dello studio e non pianificate nel protocollo iniziale dello stesso ("post-hoc") dei risultati degli studi CARE e WOSCOPS (12,13).

Se si classificano i soggetti arruolati in questi studi in base al calo osservato in ciascuno della colesterolemia totale ed LDL, e si esamina l'andamento dell' incidenza di eventi coronarici nei sottogruppi con differente calo dei lipidi plasmatici, si osserva che la riduzione della colesterolemia e la riduzione degli eventi coronarici non sono correlate. Sia nello studio WOSCOP che nello studio CARE il calo degli eventi è già massimale nel secondo terzo decile del calo della colesterolemia, e non aumenta ulteriormente nei sottogruppi con cali più ampi della colesterolemia stessa. Nell'ambito dello studio 4S, peraltro, un'analisi analoga non sembra sortire lo stesso risultato (14).

Se sia quindi opportuno definire valori obiettivo per la concentrazione dei differenti lipidi del siero, e cercare di perseguirli aggressivamente, o piuttosto considerare che il beneficio clinico (o la sua parte più consistente) sta nella prima parte del calo della colesterolemia stessa, è tuttora oggetto di discussione. Certo sembra essere che la particolare conformazione delle curve che descrivono la relazione tra colesterolemia e rischio coronarico induca almeno una diminuzione del vantaggio clinico a mano a mano

che ci si avvicina a valori della colesterolemia molto bassi. Questa legge (detta anche dei "ritorni decrescenti") è particolarmente operativa per i pazienti a basso rischio, che si muovono su curve di correlazione tra colesterolemia e rischio coronarico relativamente piatte. Cali della stessa ampiezza della colesterolemia, di conseguenza, indurranno modificazioni anche molto diverse del rischio coronarico in differenti contesti clinici.

Va anche rilevato che due delle tre linee guida esaminate utilizzano, per la definizione del rischio, algoritmi derivati dall' osservazione nel tempo di popolazioni (quella di Framingham o quella di Münster) più o meno differenti dalla popolazione italiana. E' infatti noto che, a parità del livello dei fattori di rischio principali, l'incidenza di eventi nella nostra popolazione è inferiore a quella che si associa agli stessi livelli nelle popolazioni anglosassoni. L'uso di questi algoritmi condurrà alla sovrastima della probabilità assoluta di malattia in un paziente italiano cui essi siano applicati, anche se in termini di rischio relativo, il risultato del loro uso sarà invece accettabilmente preciso.

CONCLUSIONI

I documenti relativi alla prevenzione coronarica recentemente pubblicati concordano nella sostanza delle indicazioni fornite. Tutti e tre, in particolare, sottolineano l'esigenza di valutare globalmente il rischio coronarico del paziente in esame prima di decidere se intraprendere un trattamento farmacologico della lipidemia, e di graduare l'intensità del trattamento in base al rischio coronarico globale identificato. Sia pure con differenti sfumature, inoltre, tutti i documenti identificano nella prevenzione secondaria l'area di intervento prioritaria. Un tale approccio, nel complesso, appare ragionevole anche in termini di razionale allocazione delle risorse, e rappresenta pertanto una risposta alle crescenti (e condivisibili) istanze di effettuare gli interventi di prevenzione coronarica anche in base a considerazioni di carattere economico.

Con i limiti che derivano dall'aver adottato un approccio (quello del trattamento fino ad un "valore obiettivo" predeterminato) non ancora accettato uniformemente dal mondo scientifico, e dall'essere basati su dati raccolti in popolazioni differenti dalla nostra (il che suggerisce probabilmente l'esigenza di "nazionalizzare" in parte più o meno consistente le loro indicazioni) questi documenti possono rappresentare uno strumento di notevole utilità per razionalizzare l'uso degli ipolipemizzanti nella prevenzione coronarica nel nostro Paese.

BIBLIOGRAFIA

1. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Primary Prevention Trial Results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 1984; 251: 351-374
2. MH Frick, O Elo, K Haapa et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia. N Engl J Med 1987; 317: 1237-1245
3. J Sheperd, SM Cobbe, I Ford et al. for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary

- heart disease with Pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307
4. JR Downs, M Clearfield, S Weis et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of the AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615-1622
 5. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389
 6. FM Sacks, MA Pfeffer, LA Moyé et al. The effect of Pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009
 7. The Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with Pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357
 8. National Cholesterol Education Program. Second report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994; 89: 1329-1445
 9. The International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease. Coronary Heart Disease: reducing the risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1998; 8: 205-271
 10. G Assmann, P Cullen, H Schulte. The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19 (suppl. A): A2-A11
 11. Second joint task force of European and other Societies on Coronary Prevention. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-1503
 12. FM Sacks, LA Moyé, BR Davis et al. Relationship between plasma LDL concentration during treatment with Pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events Trial. *Circulation* 1998; 97: 1446-1452
 13. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Influence of Pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998; 97: 1440-1445
 14. TR Pedersen, AG Olsson, O Faergeman et al. for the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998; 97: 1453-1460